

**PATENT ABSTRACTS OF JAPAN**(11)Publication number : **61-186314**(43)Date of publication of application : **20.08.1986**

---

(51)Int.Cl. **A61K 9/48**

---

---

(21)Application number : **60-027212** (71)Applicant : **NIPPON ERANKO KK**  
(22)Date of filing : **13.02.1985** (72)Inventor : **KOBAYASHI MASATO**  
**MATSUURA SEINOSUKE**  
**SATO TSUGUO**  
**YAMADA HITOSHI**

---

**(54) EASILY SOLUBLE HARD GELATIN CAPSULE****(57)Abstract:**

**PURPOSE:** The titled capsule having improved solubility and decay properties, obtained by blending gelatin with a specific gelatin of succinogelatin.

**CONSTITUTION:** Gelatin is blended with 50W100wt% succinogelatin. Some hard capsules like soft capsule often reduce solubility and decay properties by change with time, and some hard capsules are insolubilized as the result of chemical change when a certain drug (e.g., macrolide antibiotic) is packed into the capsules. Gelatin is reacted with succinic anhydride, to give succinogelatin. When gelatin is treated with succinic anhydride, the amino group of amino acid, a constituent component for the gelatin, is blocked (acylated), attraction of both positive and negative ions between molecules is reduced, water molecules are apt to be easily permeated into the interior of gelatin, and decay properties are improved. On the other hand, atoms groups in the packed material can be bonded by the blocking of the amino group, so insolubilization phenomena caused by chemical bond between the capsules and the packed material can be prevented.

---

**LEGAL STATUS**

[Date of request for examination]

[Date of sending the examiner's decision of rejection]

[Kind of final disposal of application other than the examiner's decision of rejection or application converted registration]

[Date of final disposal for application]

[Patent number]

[Date of registration]

[Number of appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of requesting appeal against examiner's decision of rejection]

[Date of extinction of right]

Copyright (C); 1998,2003 Japan Patent Office

⑨ 日本国特許庁(JP)

⑩ 特許出願公開

⑫ 公開特許公報(A) 昭61-186314

⑤ Int. Cl.

A 61 K 9/48

識別記号

庁内整理番号

6742-4C

④ 公開 昭和61年(1986)8月20日

審査請求 未請求 発明の数 1 (全4頁)

⑬ 発明の名称 易溶性硬質ゼラチンカプセル

⑭ 特 願 昭60-27212

⑮ 出 願 昭60(1985)2月13日

⑯ 発 明 者	小 林	正 人	大和郡山市筒井町378-6
⑯ 発 明 者	松 浦	誠 之 介	大和郡山市稗田476-1-405
⑯ 発 明 者	佐 藤	嗣 夫	静岡県田方郡伊豆長岡町北江間1728
⑯ 発 明 者	山 田	仁	静岡県田方郡大仁町吉田774-1
⑰ 出 願 人	日本エランコ株式会社		大阪市北区西天満6丁目1番2号 千代田ビル別館内
⑱ 代 理 人	弁理士 青 山 葆		外1名

明 細 書

1. 発明の名称

易溶性硬質ゼラチンカプセル

2. 特許請求の範囲

1. ゼラチンに対し50~100重量%のコハク化ゼラチンを配合した易溶性硬質ゼラチンカプセル。

3. 発明の詳細な説明

産業上の利用分野

本発明は、易溶性硬質ゼラチンカプセルに関し、更に詳しくは、コハク化ゼラチンを必須構成成分とする易溶性硬質ゼラチンカプセルに関する。

従来技術

ゼラチンを有機酸、アミノ酸などで処理し、ゼラチン中のアミノ基をアシル化することによって、カプセルに易溶性を付与せしめた易溶性軟カプセルは既に知られている。例えば特公昭57-30088号には、アミノ酸を配合した軟カプセル、特公昭55-32382号並びに57-4267号および特公昭58-103316号並びに50

-106876号には、ゼラチンを有機酸で処理して得たモディファイドゼラチンを必須構成成分とする易溶性軟カプセル、特公昭58-62120号には、ゼラチンにポリペプチドを添加した軟カプセルが開示されている。

そもそも、ゼラチン軟カプセルを易溶化しようとする多数の研究がなされて来たのは、軟カプセルの壁の厚さが比較的厚く(硬カプセルの約5倍以上)、物理的に溶解に時間がかかること、軟カプセルの内容物は通常液状または泥状であり、従って内容物とカプセルとの間で化学変化が起こり易く、それによってカプセルが不溶化する可能性が高いこと、軟カプセルには、即時崩壊性を期待しているものが多いこと(例えば浴用剤軟カプセル、消毒液用軟カプセル)、などの理由による。

しかるに硬質ゼラチンカプセルは、既述した様にその壁の厚さが比較的薄いこと、内容物が通常粉粒体である為、内容物との相互作用によってカプセルが不溶化する可能性がほとんどないこと、および即時崩壊性を期待した用途はまず考えられ

ないこと、などの理由から、これまで、軟カプセルに適用した上記の易溶化技術を硬カプセルにも応用するという試みは、ほとんどなされていない。

#### 発明の目的

しかしながら、本発明者らは、硬カプセルも経時変化によって溶解性、崩壊性が低下することが多いこと、また、ある種の薬物、例えばマクロライド系抗生物質などを硬カプセルに充填した場合には、化学変化の結果硬カプセルが不溶化すること、などから、硬カプセルも易溶化する実益のあることに着目し、易溶化硬カプセルの製造法について検討した結果、ゼラチンに、従来軟カプセルの易溶化にしか使用されたことのない無水コハク酸を反応させて得られるコハク化ゼラチン、またはこのコハク化ゼラチンに0～5.0重量%の割合で通常のゼラチンを配合したものを材料として使用すれば、易溶性硬質ゼラチンカプセルを製造することができることを見出し本発明を完成するに至った。

即ち本発明は、ゼラチンに対し50～100重

故、カプセルの易溶化という点にのみ着目すれば、コハク化ゼラチンの配合率は高い程望ましい。しかしながら、コハク化ゼラチンの含有率が高くなると、通常遮光剤としてゼラチン溶液に添加される酸化チタンが凝集したり、色むらが生じたり、あるいはカプセルが割れ易くなる傾向があり、従って、カプセル充填物の性質、特にアミノ基と結合し易い原子団の有無、その数、およびその活性度に応じてコハク化ゼラチンの配合率を選択すべきである。

本発明に係る易溶化硬質ゼラチンカプセルは、通常の硬質ゼラチンカプセルに比較して溶解性、崩壊性に優れているが、この特徴は、カプセルを長期間、虚待条件下で保存した場合に特に顕著にあらわれる。

以下に実施例を挙げて本発明を更に詳細に説明する。

#### 実施例 1

ゼラチン5.9kgにリン酸塩緩衝液300ℓを加え、1時間膨潤後40℃で溶解する。この液を

量%のコハク化ゼラチンを配合した易溶性硬質ゼラチンカプセルを提供するものである。

本発明の易溶性硬質ゼラチンカプセルを製造するには、先ず常法に従ってゼラチンに無水コハク酸を反応させてコハク化ゼラチンを製造し、このコハク化ゼラチンと通常のゼラチンを上記の配合比率の範囲内で適宜混合し、以降、一般的な処方に従い、必要に応じて着色剤、遮光剤などを添加してゼラチン溶液を調製し、常法通り成形加工すればよい。

#### 発明の効果

ゼラチンを無水コハク酸で処理するとゼラチンの構成成分であるアミノ酸のアミノ基が封鎖（アシル化）され、従って分子間の陰陽両イオンの引き合いが減少し、水分子がゼラチン内部に侵入し易くなる為、崩壊性が改善される。一方、このアミノ基の封鎖により、カプセル充填物中の原子団（例えばアルデヒド基）がこれと結合できなくなり、従って、カプセルと充填物との化学結合に起因する不溶化現象を防止することができる。それ

10N水酸化ナトリウムでpH8.0に保ちながら粉末状の無水コハク酸11.8kgを少量ずつ90分で添加し、40℃で20時間攪拌する。これに蒸留水を加えて600ℓとし、次いで透析、ろ過、乾燥した。

上で得たコハク化ゼラチン3.5kgおよび非コハク化ゼラチン3.5kgを蒸留水14ℓに入れて膨潤させ、攪拌下60℃に加熱して完全に溶解させた。この溶液に酸化チタン水分散液（21.8重量%）975ccを加え、均一になるまで攪拌し、常法により脱泡処理した。得られたゼラチン溶液をカプセル製造装置に仕込み、サイズ0号のカプセルに成型した。

#### 試験 1

実施例1に記載した方法に従い、コハク化ゼラチン含有率を0%から100%に至るまで10%ずつ増加させて製造した11種の1号ゼラチンカプセル（キャップ：ピンクオバイク、ボディ：ホワイトオバイク、充填物：マクロライド系抗生物質）の崩壊挙動を、日本薬局方第十改正（198

1) に記載の試験法に準じて観察した。即ち、製造直後のカプセル、60℃、相対湿度75%で10日間放置したカプセル、および40℃、相対湿度75%で1ヶ月間放置した各カプセルにつき、試験開始からカプセルが開口するまでの時間(A)、内容薬が流出するまでの時間(B)、およびカプセルの崩壊が完了するまでの時間(C)を測定した。結果を以下の表1に示す。尚、表中の各データはカプセル6個の平均値である。

表 1

ゼラチン 溶液 コハク化ゼラチン 測定 普通のゼラチン		100% 0%	90% 10%	80% 20%	70% 30%	60% 40%	50% 50%	40% 60%	30% 70%	20% 80%	10% 90%	0% 100%
製造直後	A	分 秒 52	分 秒 1 03	分 秒 1 15	分 秒 1 44	分 秒 1 02	分 秒 55	分 秒 55	分 秒 1 01	分 秒 1 08	分 秒 1 01	分 秒 1 06
	B	3 08	3 15	3 22	3 48	3 22	3 08	2 27	3 03	3 32	2 19	3 13
	C	5 46	5 40	5 35	5 42	5 48	5 43	5 58	6 20	6 15	6 21	6 08
10日目 60℃ RH75%	A	43	35	56	1 47	1 44	5 03	開口せず	開口せず	開口せず	開口せず	開口せず
	B	3 14	4 23	4 44	4 38	5 58	6 12	—	—	—	—	—
	C	5 24	8 37	9 21	8 28	10 14	不溶解が残った	—	—	—	—	—
1カ月目 40℃ RH75%	A	51	—	—	—	—	1 31	—	—	—	—	2 00
	B	3 14	—	—	—	—	3 48	—	—	—	—	5 03
	C	5 55	—	—	—	—	7 23	—	—	—	—	不溶解が残った

表1から明らかな様に、コハク化ゼラチンを40重量%含有する硬質ゼラチンカプセルから、明瞭な崩壊性の改善が観察されるが、含有率が50重量%以上になるとその傾向が顕著になり、経時変化による不溶化現象が完全に防止されることがわかる。

特 許 出 願 人 日本エランコ株式会社  
代 理 人 弁 理 士 青 山 稔 ほか1名